



AUSLEGESCHRIFT 1 157 626

F 28794 IV d/12p

ANMELDETAG: 27. JUNI 1959

BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 21. NOVEMBER 1963

1

Es ist bekannt, daß gewisse substituierte N,N'-Di-
aryl-thioharnstoffe eine tuberkulostatische Wirkung
aufweisen (vgl. »Journal of the American Chemical
Society«, Bd. 75 [1953], S. 2274, und Bd. 80 [1958],
S. 2202, sowie »The American Review of Tbc.«, Bd. 70 [1954], S. 121 und 130). Verfahren zur Her-
stellung derartiger Verbindungen sind beispielsweise
in Houben—Weyl, »Methoden der organischen
Chemie«, IV. Auflage, Bd. 9, S. 884 und 889, beschrie-
ben. Ferner enthält die österreichische Patentschrift
176 561 allgemeine Angaben über Oxyalkylierungs-
produkte von 4,5-Chinolin- und Isochinolin-thioharn-
stoffen, die als Narkotika vorgeschlagen werden. Von
etwaigen tuberkulostatischen Eigenschaften dieser
Verbindungen ist in der Veröffentlichung nicht die
Rede.

Es wurde nun gefunden, daß man neue N-p-Alkoxy-
phenyl-N'-chinolyl-thioharnstoffverbindungen mit tu-
berkulostatischen Eigenschaften erhält, wenn man in
an sich bekannter Weise bei erhöhter Temperatur
entweder normale oder Isoalkoxyphenylisothiocyanate
oder Verbindungen, die im Laufe der Umsetzung
derartige Isothiocyanate bilden, mit gegebenenfalls
durch niedrigmolekulare Alkyl- oder Alkoxygruppen
oder Carboxygruppen substituierten und in 5-, 6-,
7- oder 8-Stellung eine Aminogruppe enthaltenden
Chinolinen umsetzt oder umgekehrt gegebenenfalls
durch niedrigmolekulare Alkyl- oder Alkoxygruppen
oder Carboxygruppen substituierte, in 5-, 6-, 7- oder
8-Stellung eine Isothiocyanatgruppe enthaltende Chi-
noline oder Verbindungen, die im Laufe der Um-
setzung solche Isothiocyanate bilden, mit normalen
oder Isoalkoxy-anilinen umsetzt.

Als Ausgangsverbindungen kommen nach dem
Verfahren gemäß der Erfindung beispielsweise fol-
gende Verbindungen in Betracht: p-n-Propyloxy-,
p-Isopropyloxy-, p-n-Butyloxy-, p-Isobutyloxy-,
p-n-Amyloxy-, p-Isoamyloxy-phenylisothiocyanat.
Insbesondere kommen solche Alkoxyphenylisothio-
cyanate in Betracht, die in der Alkylgruppe 4 bis
5 Kohlenstoffatome enthalten. Zur Umsetzung mit
diesen Verbindungen kommen beispielsweise 5-Amino-
chinolin und 5-Aminochinaldin-(2), 6-Aminochinolin,
6-Aminochinaldin-(2), 6-Amino-2-methoxychinolin,
6-Amino-2-äthoxychinolin, 6-Amino-2-butoxychino-
lin, 6-Amino-4-methoxychinolin, 6-Amino-4-propoxy-
chinolin, 6-Amino-2-isobutoxychinolin, 6-Amino-
chinaldin-2-carbonsäure-(4), 8-Aminochinolin in Be-
tracht.

Die Umsetzung wird in an sich bekannter Weise
vorgenommen, wobei man die Reaktionsteilnehmer
vorteilhaft in molaren Mengen miteinander umsetzt.

Verfahren zur Herstellung
von N-p-Alkoxy-phenyl-N'-chinolyl-
thioharnstoffen mit tuberkulostatischen
Eigenschaften

Anmelder:

Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft
vormals Meister Lucius & Brüning,
Frankfurt/M., Brüningstr. 45

Dr. Erhardt Winkelmann, Frankfurt/M.-Sossenheim,
Dr. Hans Hilmer, Frankfurt/M.-Höchst,
und Dr. Wolf-Helmut Wagner,
Frankfurt/M.-Eschersheim,
sind als Erfinder genannt worden

2

Die Umsetzung kann durch einfaches Erhitzen der
Komponenten durchgeführt werden, doch empfiehlt
sich im allgemeinen die Verwendung eines organischen
Lösungsmittels. Vorzugsweise arbeitet man in Gegen-
wart der 5- bis 20fachen Menge eines niedrigmoleku-
laren Alkohols, insbesondere von Äthanol. Die
Reaktionstemperatur soll zweckmäßig zwischen 50
und 150°C liegen; vorteilhaft arbeitet man bei der
Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die
Reaktionsdauer beträgt je nach den Bedingungen
und Temperaturen wenige Minuten bis zu einer Stunde.
Im allgemeinen kristallisieren die gewünschten Ver-
fahrenserzeugnisse bereits beim Abkühlen des Reak-
tionsgemisches aus und lassen sich aus geeigneten
Lösungsmitteln umkristallisieren. In vielen Fällen,
insbesondere beim Arbeiten in alkoholischen Lösungs-
mitteln, fallen die Verfahrenserzeugnisse bereits so
rein an, daß sich ein weiteres Umkristallisieren
erübrigt.

An Stelle der Isothiocyanate können auch Ver-
bindungen zu der Umsetzung gemäß der Erfindung
herangezogen werden, die üblicherweise als Isothio-
cyanatbildner bekannt sind oder im Laufe der Reak-
tion wie Isothiocyanate reagieren, und zwar kommen

309 749/395

BEST AVAILABLE COPY

sowohl an Stelle der normalen oder Isoalkoxy-phenylisothiocyanate als auch an Stelle der gegebenenfalls substituierten, in 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung eine Isothiocyanatgruppe enthaltenden Chinolinverbindungen, beispielsweise die entsprechenden dithiocarbaminsäuren Salze, Thiocarbaminsäurehalogenide, Diarylthioharnstoffe sowie die aus entsprechenden Isothiocyanaten und Hydroxygruppen enthaltenden Verbindungen, wie niedrigmolekularen Alkoholen, Phenolen oder Naphtholen, erhältlichen Dithiocarbaminsäureester in Betracht.

Die Verfahrenserzeugnisse sind präparativ leicht zugänglich und stellen wertvolle Heilmittel dar. Sie besitzen in vitro und bei oraler Verabreichung in vivo, beispielsweise in Versuchen an der Maus oder am Meerschweinchen, eine ausgeprägte und zu Therapie zwecken brauchbare tuberkulostatische Wirksamkeit und zeichnen sich durch gute Verträglichkeit aus. Beispielsweise wurde im Tierversuch bei der Behandlung mit N-p-Isobutyloxy-phenyl-N'-6-chinolyl-thioharnstoff hinsichtlich des Lungenbefundes und der erzielten Lebensverlängerung festgestellt, daß die Verfahrenserzeugnisse den bisher bekannten tuberkulostatisch wirksamen Verbindungen ungefähr gleichkommen.

Zur Prüfung der Verfahrenserzeugnisse diente beispielsweise die folgende Versuchsordnung:

Prüfungspräparat N-p-Isobutyloxy-phenyl-N'-6-chinolyl-thioharnstoff			
Dosierung in mg je 20 g Körpergewicht	Mittlere Überlebensdauer in Tagen (a)	Mittlerer makroskopischer Lungenbefund (b)	Pathologischer Index (Quotient a : b)
15 · 5 mg per os	35,6	1,7	21,0
15 · 10 mg per os	35,6	1,75	20,3
Unbehandelte Kontrollen	22,0	3,75	5,9

Die ausgezeichnete tuberkulostatische Wirksamkeit der neuen Verfahrenserzeugnisse war auch insofern überraschend, als aus der in der Beschreibungseinleitung erwähnten Literaturstelle »The American Review of Tbc.«, Bd. 70 (1954), S. 122, hervorgeht, daß der bekannte N-p-Äthoxy-phenyl-N'-3-chinolyl-thioharnstoff praktisch keine tuberkulostatische Wirkung aufweist.

Die Prüfung des in der österreichischen Patentschrift 176 561 beschriebenen 4-Methyl-2-thiouracils ergab, daß diese Verbindung keine tuberkulostatischen Eigenschaften aufweist. Das gleiche trifft für das Thio-perimidin zu, eine Verbindung, welche den in der österreichischen Patentschrift beschriebenen Produkten strukturell nahesteht.

Beispiel 1

N-p-n-Butoxyphenyl-N'-5-chinolyl-thioharnstoff

14,4 g (0,1 Mol) 5-Aminochinolin werden in 150 ccm Äthanol gelöst, mit 20,7 g (0,1 Mol) p-n-Butoxyphenylisothiocyanat versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde etwa 10 Minuten lang auf dem Dampfbad auf 75°C erwärmt. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Rohprodukt wird abgesaugt und aus Butanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 20 g (= 57% der Theorie) der obengenannten Verbindung als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 161°C.

Albinomäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 14 bis 18 g wurden mit 0,5 ccm einer 5 Tage alten Dubos-Kultur von Mycobacterium bovis, Stamm Ravenel, so hoch infiziert, daß zehn infizierte, unbehandelte Tiere (Kontrollkollektiv) nach durchschnittlich 22 Tagen an den Folgen der Infektion eingingen. Dieser Befund wurde durch Sektion der Tiere und darauffolgende bakteriologische Untersuchung gesichert. Zwei weitere Tierkollektive, die ebenfalls aus zehn Tieren bestanden und in gleicher Weise infiziert worden waren, wurden an fünfzehn aufeinanderfolgenden Tagen je einmal mit 5 mg bzw. mit 10 mg je 20 g Körpergewicht N-p-Isobutyloxy-phenyl-N'-6-chinolyl-thioharnstoff behandelt. Die Applikation des Prüfungspräparates erfolgte per os mit Hilfe einer Schlundsonde in Form einer Tylosesuspension. Die während des Versuches eingegangenen Tiere wurden seziert und hinsichtlich ihres Lungenbefundes je nach Stärke des Befalls mit den Kennziffern 0 bis 4 bewertet; ihr makroskopischer Lungenbefund wurde ebenfalls festgestellt. Die ermittelte durchschnittliche Überlebenszeit, die unter Einbeziehung der nach Versuchsende getöteten Tiere errechnet wurde, und der durchschnittliche Lungenbefund wurden unter dem Ausdruck »pathologischer Index« zusammengefaßt. Die Prüfungsergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

Beispiel 2

N-p-n-Butoxyphenyl-N'-5-(2-methyl)-chinolyl-thioharnstoff

15,8 g (0,1 Mol) 5-Aminochinaldin-(2) werden in 150 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 20,7 g (0,1 Mol) p-n-Butoxyphenylisothiocyanat 10 Minuten lang auf 75°C erhitzt. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren des Niederschlags aus Butanol erhält man 18 g (= 50% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 166°C als weiße Kristalle.

Beispiel 3

N-p-Isobutoxyphenyl-N'-5-(2-methyl)-chinolyl-thioharnstoff

In analoger Weise, wie unter Beispiel 2 beschrieben, erhält man aus 15,8 g 5-Aminochinaldin-(2) und 20,7 g p-Isobutoxyphenylisothiocyanat 19 g (= 55% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 183°C als farblose Kristalle.

Beispiel 4

N-p-n-Butoxyphenyl-N'-6-chinolyl-thioharnstoff

In analoger Weise, wie unter Beispiel 2 beschrieben, erhält man aus 14,4 g 6-Aminochinolin und 20,7 g p-n-Butoxyphenylisothiocyanat 17 g (= 50% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 183°C als farblose Kristalle.

Theorie) der oben genannten Verbindung vom Schmelzpunkt 161°C als cremefarbene Kristalle.

Beispiel 5

N-p-Isobutoxyphenyl-N'-6-chinolyl-thioharnstoff

a) In einer der Beispiel 2 analogen Arbeitsweise erhält man aus 14,4 g 6-Aminochinolin und 20,7 g p-Isobutoxyphenylisothiocyanat 20 g (= 57% der Theorie) der oben genannten Verbindung vom Schmelzpunkt 141°C als farblose Kristalle, wobei zum Umkristallisieren des Rohproduktes zweckmäßig Äthanol verwendet wird.

b) 16,5 g (0,1 Mol) Isobutoxyanilin und 18,6 g (0,1 Mol) 6-Chinolylisothiocyanat werden in 120 ccm Äthanol gelöst und 10 Minuten lang auf 75°C erhitzt. Nach dem Umkristallisieren des erhaltenen Niederschlags aus Äthanol erhält man 22 g (= 60% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 141°C als farblose Kristalle.

Beispiel 6

N-p-Isoamyloxyphenyl-N'-6-chinolyl-thioharnstoff

14,4 g (0,1 Mol) 6-Aminochinolin werden in 60 ccm Äthanol gelöst und zusammen mit 21 g (0,1 Mol) in 60 ccm gelöstem p-Isoamyloxyphenylisothiocyanat 20 Minuten lang auf 75°C erhitzt. Nach dem Umkristallisieren des erhaltenen Niederschlags aus Äthanol erhält man 18 g (= 52% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 137°C als farblose Kristalle.

Beispiel 7

N - p - Isobutoxyphenyl - N' - 6 - (2 - methyl)-chinolyl-thioharnstoff

15,8 g 6-Aminochinaldin-(2) werden zusammen mit 20,7 g p-Isobutoxyphenylisothiocyanat analog der im Beispiel 2 angegebenen Arbeitsweise erhitzt. Nach dem Umkristallisieren des erhaltenen Niederschlags aus Butanol erhält man 24 g (= 66% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 163°C als leicht gelb gefärbte Kristalle.

Beispiel 8

N - p - Isobutoxyphenyl - N' - 6 - (2 - isobutoxy)-chinolyl-thioharnstoff

Analog der unter Beispiel 2 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus 21,6 g 2-Isobutoxy-6-amino-

chinolin und 20,7 g p-Isobutoxyphenylisothiocyanat 28 g (= 66% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 169°C als farblose Nadeln.

Beispiel 9

N - p - n - Butoxyphenyl - N' - 6 - (2 - methyl - 4 - carboxy-Na)-chinolyl-thioharnstoff

19,2 g (0,1 Mol) 6-Aminochinaldin-2-carbonsäure-4 werden in einer Lösung aus 50 ccm Wasser und 4 g Natriumhydroxyd gelöst, mit 20,7 g (0,1 Mol) p-n-Butoxyphenylisothiocyanat versetzt und nach Zugabe von Äthanol bis zur klaren Lösung 1 Stunde auf 75°C erhitzt. Man erhält 27 g (= 63% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 220°C (unter Zersetzung) als farbloses amorphes Pulver.

Beispiel 10

N-p-n-Butoxyphenyl-N'-8-chinolyl-thioharnstoff

Analog der unter Beispiel 2 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus 14,4 g 8-Aminochinolin und 20,7 g p-n-Butoxyphenylisothiocyanat 17 g (= 50% der Theorie) der obengenannten Verbindung vom Schmelzpunkt 139°C als gelbe Kristallnadeln.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von neuen N-p-Alkoxy - phenyl - N' - chinolyl - thioharnstoffverbindungen mit tuberkulostatischen Eigenschaften, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise bei erhöhter Temperatur entweder normale oder Isoalkoxyphenylisothiocyanate oder Verbindungen, die im Laufe der Umsetzung derartige Isothiocyanate bilden, mit gegebenenfalls durch niedrigmolekulare Alkyl- oder Alkoxygruppen oder Carboxygruppen substituierten und in 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung eine Aminogruppe enthaltenden Chinolinen umsetzt, oder umgekehrt gegebenenfalls durch niedrigmolekulare Alkyl- oder Alkoxygruppen oder Carboxygruppen substituierte, in 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung eine Isothiocyanatgruppe enthaltende Chinoline oder Verbindungen, die im Laufe der Umsetzung solche Isothiocyanate bilden, mit normalen oder Isoalkoxyanilinen umsetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Österreichische Patentschrift Nr. 176 561.

THIS PAGE BLANK (USPTO)